

Johan Franck, docent, överläkare, Beroendecentrum Stockholm; universitetslektor i klinisk alkohol- och narkotikaforskning, sektionen för beroendeforskning, institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet, Stockholm
johan.franck@cns.ki.se

Kommentar 2

Skilj på ätstörning och beroende – även om biologiska mekanismer är lika!

II Sockerintaget håller på att bli ett problem i västvärlden, och fetmaepidemin börjar synas även i fattiga länder. Överintag av kolhydrater är därmed ett globalt folkhälsoproblem, oavsett vilka orsaker som kan tänkas ligga bakom. I det perspektivet söker vi en förklaring, och frågan om det finns ett specifikt sockerberoende är högaktuell.

Beroende innebär att individen har ett tvångsmässigt begär att konsumera en drog trots allvarliga negativa konsekvenser. Detta beteende har av många betraktats som ett utslag av bristande viljekontroll eller »felaktiga val«. Forskning inom området har emellertid under senare år visat på upprepat drogintag leder till långvariga förändringar i hjärnans biokemi och cytoarkitektur, vilket i sig urholkar den viljemässiga kontrollen [1].

Charlotte Erlanson-Albertssons argument för att identifiera ett särskilt beroendetilstånd är starka. Beroende (med detta avses i fortsättningen »substansberoende«, dvs beroende av en särskild substans) är ett sjukdomsbegrepp som diskuterats intensivt inom psykiatrisk och neurobiologisk forskning under senare år. En jämförelse med begreppet schizofreni visar att beroende som sjukdomsentitet utgör ett mer väldefinierat begrepp med avseende på etiologiska förklaringsmodeller. Det finns exempelvis djurmodeller med hög validitet för flera av beroendets delsymtom, såsom tolerans, sensitisering och återfall. Djurmodellerna har högt prediktionsvärde genom att läkemedel som motverkar beroende hos människa, exempelvis naltrexon och akamprosot, har liknande effekt på drogsökande beteende hos djur.

Omklassificeras inte med automatik

Förklaringsvärdet av ärftliga faktorer vid beroende är lika stort, eller större, än vid exempelvis schizofreni och affektiv sjukdom. Även de sociala och psykologiska faktorernas betydelse för missbruksutveckling är i hög grad välkända. Detta är viktigt att slå fast, eftersom det fortfarande finns okunskap och fördomar om detta område, ibland formulerade som att alkoholism är inte skulle vara en behandlingsbar sjukdom eller att missbruk enbart skulle bero på »motivationella« faktorer.

WHO och den amerikanska psykiaterföreningens manual DSM IV har i det närmaste överlappande kriterier för diagnosen beroende. Enligt DSM IV finns ytterligare ett möjligt delkriterium, »en varaktig önskan om eller misslyckade försök att begränsa eller kontrollera substansbruket«. Diagnoskriterierna är utformade för att inte ta ställning till orsaker utan en-

Sammanfattat

Naturliga belöningar som smaklig föda, sex och intensiv fysisk träning aktiverar specifika områden i hjärnan. Beroendeframkallande medel påverkar samma områden, men kan ge en tio gånger större frisättning av dopamin.

Sockerintag (och energibalans) regleras huvudsakligen i andra hjärnområden; brist på socker ger hunger, en fysiologisk drift som är kvalitativt olik drogsug.

Sockerintag är inte kopplat till karakteristiska abstinenssymtom, och ger inte samma förändringar i genuttrycket i hjärnans belöningssystem som beroendeframkallande medel.

Även om tillstånden delar vissa neurobiologiska mekanismer bör onormalt sockerintag klassificeras som ätstörning.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer, artikeln på sidan 1620 samt inläggen på sidorna 1630 och 1636.

bart ge en operationell definition av tillståndet (Fakta). Det faktum att ett tillstånd delar vissa gemensamma etiologiska faktorer, t ex likheter i neurobiologiska mekanismer, innebär inte att tillstånden automatiskt skall omklassificeras.

Den biopsykosociala sjukdomsmodellen för beroende beto-

Onormalt intag av sockerrik föda bör därför även i fortsättningen kategoriseras som ätstörning, i många fall sannolikt som hetsättningsstörning eller ätstörning UNS.

Medicinsk kontrovers: Sockerberoende

nar tillståndets kroniska och recidiverande karaktär, den multifaktoriella genesen samt att risken att insjukna beror just på samspelet mellan biologiska, psykologiska och sociala faktorer (t ex tillgång till droger). Den neurobiologiska bakgrunden är nu kartlagd i en utsträckning som vi inte kunde ana för 20 år sedan. Med magnettomografi kan man idag se att alkohol- eller drogspecifika stimuli, exempelvis bilder på heroinpulver eller injektionsredskap, aktiverar specifika hjärnområden hos patienter med beroende men inte hos friska kontroller.

Man har kunnat visa att patienter med beroende har mycket långvariga, kanske livslånga, förändringar på genuttrycksnivå i flera av hjärnans transmittorsystem och att sjukdomen därför måste betraktas som kronisk. Vuxna barn till alkoholister har ett annorlunda reaktionsmönster på alkohol. Detta är några få exempel på den explosiva utveckling inom området som vi bevittnat under 1990-talet.

Födointag i ett evolutionärt perspektiv

Det neurobiologiska substratet för drogsökande beteende hos djur och för upplevelsen av droginducerad eufori hos människan är det s k belöningsystemet, en fylogenetisk, mycket gammal del av hjärnan som återfinns långt ned i djurserien. Droger, men även naturliga stimuli som socker, eller naturliga »belönande« beteenden som sex, stimulerar frisättning av dopamin i belöningsystemet. Storleken på dopaminfrisättningen kan enkelt uttryckt sägas bestämma värdet av det som orsakat frisättningen. Att födointag, och reglering av kroppens energibalans, är processer som präglas av smaklighets- och belöningsfaktorer styrda av dopamin i belöningsystemet beror förmodligen på att detta var ändamålsenligt i en tid då vi levde av sparsamt förekommande energirika födoämnen. Idag, med obegränsad tillgång till »junk food« har det lett till en fetmaepidemi [2].

Även om våra preferenser när det gäller mat påverkas av belöningsystemet regleras födointaget främst i specifika områden i mellanjärnan, främst hypothalamus. Delar av hypothalamus deltar även i reglering av dygnsrytm och stressreaktioner. Förutom födointag regleras här reproduktivt beteende, aggressivitet och försvarsinstinkter. Alla dessa processer integreras i vad som ibland brukar kallas det limbiska systemet. Det finns således kopplingar mellan olika basala driftsstyrda beteenden.

Naturligt belönande beteenden är således också kopplade till dopaminfrisättning, men i motsats till narkotika leder de normalt inte till beroende. Ett skäl är kvantitativa skillnader i effekt. För att uttrycka sig vardagligt kan man säga att vi idag med narkotika, och i viss mån starksprit, har förmågan att »kortsluta« belöningsystemet och uppnå maximala subjektiva effekter som naturliga belönande beteenden inte kommer i närheten av att framkalla. Försök på råttor visar att dopaminfrisättningen i hjärnans lustcentrum i samband med sexuell utlösning ökar med upp till 100 procent av normalnivån, dvs en fördubbling. En ordinär dos av amfetamin till samma råttor ger en tiofaldig ökning (+1000 procent) av dopaminnivån i samma områden.

En annan skillnad är temporär: narkotika ger en mer långvarig effekt än naturliga stimuli. Det finns också en kvalitativ skillnad mellan naturliga belöningar och substansinducerade. Upprepad dopaminfrisättning i belöningsystemet till följd av drogintag är kopplad till en dramatisk förstärkning av drogens begärighet, något som inte ses vid naturliga belöningar som föda eller parningsbeteende där man istället ser en habituering.

I ett utvecklingsbiologiskt perspektiv har människan haft tillgång till kraftfulla beroendeframkallande medel under »en sekund« av sin tillvaro. Alkohol började bryggas för kanske 10 000 år sedan, men destillation av starksprit började först

II Fakta

Kriterier för diagnosen beroende

Beroende karakteriseras av en grupp fysiologiska, beteendemässiga och kognitiva fenomen, där den beroendeframkallande substansen får en mycket högre prioritet för individen än andra beteenden som tidigare haft större betydelse. För att ställa diagnosen beroende krävs, enligt ICD-10, att tre av sex kriterier är uppfyllda under det senaste året:

- Starkt behov (»sug«) eller tvång att ta substansen
- Svårigheter att kontrollera konsumtionen av substansen
- Förekomst av abstinenssymtom
- Toleransökning
- Tilltagande ointresse av andra saker på grund av substansen
- Fortsatt konsumtion trots kroppsliga eller psykiska skador

under medeltiden. Naturligt förekommande narkotika som haschisch, kokablad, kat och opium har troligen använts som njutningsmedel och smärtlindring i tusentals år, men högrenad narkotika har funnits endast sedan 1800-talet. Tiden har helt enkelt varit för kort för att vår biologiska konstitution skall hinna anpassa sig till denna »nya« situation genom evolutionära mekanismer.

Fetma och beroende – neurobiologiska likheter finns

Intag av kolhydrater, och dess renaste form socker, är livsnödvändigt och kopplat till måttlig dopaminfrisättning i belöningsystemet. Skillnaden mellan socker och beroendeframkallande medel som narkotika är att socker aktiverar centrum som styr födointag och energibalans. Brist på socker leder till hunger, en fysiologisk drift som är kvalitativt olik det drogsug en narkotikaberoende individ utvecklar. Man kan också betrakta överintag av socker som ett uttryck för emotionella och kognitiva processer som är störda men inte nödvändigtvis i lika sjuklig grad som vid ett egentligt substansberoende [3]. Aptiten styrs inte enbart av primära processer i mellanjärnans olika centrum, utan är i hög grad påverkad av inlärda mönster och associativa processer.

Det är också osäkert om socker, även i höga doser, framkallar samma typer av förändringar i nervsystemet som uppstår efter långvarigt intag av narkotika eller alkohol, varken biokemiskt eller beteendemässigt. Det måste dock erkännas att det finns vissa neurobiologiska likheter mellan fetma och beroende. Exempelvis har man funnit minskade nivåer av dopamin D₂-receptorer i striatum hos både narkotikaberoende individer och individer med svår fetma [4]. Det är också klarlagt att hjärnans opioida system påverkas av socker, men i lägre grad än av t ex morfin eller kokain.

Å andra sidan har man inte övertygande kunnat visa att sockerintag kan framkalla s k betingad abstinens, ett klassiskt symptom på beroende. Det finns inte heller några exempel på situationsbetingad (»cue-induced«) aktivering av sockersug, något som är visat för både alkohol, opiater och centralstimulantia. Övervikt/överätande/kolhydratsug påverkas mycket kraftfullt av metabola hormoner, exempelvis insulin, glukagon och leptin, vilka i sin tur reglerar centrum som styr födointag. Sådana mekanismer är inte primärt involverade i effekterna av beroendeframkallande medel.

»Sockerberoende«? Nej, missbruksbeteende eller ådstörning
Charlotte Erlanson-Albertsson erkänner att »sockerberoende

Medicinsk kontrovers: Sockerberoende

de« hos människa ännu inte har kunnat beläggas i vetenskapliga undersökningar. Jag menar att uttrycket »sockerberoende« är olyckligt eftersom det jämför socker med alkohol och narkotika. Beroendebegreppet är sammansatt av flera delsymtom, och uttrycket »addictive behaviours« kan vara ett pragmatiskt sätt att sammanfatta olika beteendestörningar som uppvisar vissa, men inte alla, av dessa symtom. Exempel på sådana, komplexa, beteendestörningar är »sexmissbruk«, »shoppingberoende«, »spelberoende« m fl. Möjligen kunde termen översättas till »missbruksbeteende«.

Vi börjar ana att höga doser av högrenade kolhydrater kan ge effekter på hjärnans belöningssystem som liknar dem man får av beroendeframkallande medel. Detta är inget konstigt i sig, men innebär inte automatiskt att socker är beroendeframkallande i samma grad som t ex alkohol eller narkotika. Det handlar om en gradskillnad, inte en artskillnad. Samtidigt är regleringen av födointag en oerhört komplex process som innefattar delvis andra områden i hjärnan än dem som anses påverkas av alkohol och narkotika.

Onormalt intag av sockerrik föda bör därför även i fortsättningen kategoriseras som ätstörning, i många fall sannolikt som hetsättningsstörning eller ätstörning UNS.

Frågan måste även ställas: Kan man verkligen vara »sockerberoende« utan att samtidigt vara överviktig eller uppfylla kriterierna för ätstörning? Jag menar att frågan måste besvaras med nej!

Beroendetillstånd har även inslag som liknar tvångssyndrom, och det finns biologiska likheter mellan tvångssyndrom och ätstörningar, även om det hör till ovanligheterna i ett kliniskt perspektiv [5]. Vid exempelvis bulimia nervosa är impulskontrollen påverkad, och det finns ett samband mellan förändringar i frontala hjärnområden, störd impulskontroll och kokainintag [6]. Mycket talar således för att det finns vissa gemensamma neurobiologiska mekanismer vid alla dessa tillstånd, liksom att tillstånden ibland uppvisar kliniska likheter.

De nya kunskaperna om hur ärftlighet, miljö och utvecklingsbiologiska faktorer samverkar vid utvecklingen av ätstörningar och beroende och att tillstånden delvis har samma biologiska mekanismer kommer att få konsekvenser för både behandling och förebyggande arbete. Även om vissa kliniska symtom är gemensamma bör vi emellertid, med nuvarande kunskapsläge, fortsätta att begreppsmässigt skilja störningar i reglering av sockerintag från substansberoende. Detta är dock inget hinder för forskningen att jämföra de olika tillstånden och undersöka eventuella gemensamma riskfaktorer och neurobiologiska korreler.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Volkow ND, Li TK. Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry [review]. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:963-70.
2. Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science* 1998;280:1371-4.
3. Rogers PJ, Smit HJ. Food craving and food »addiction«: a critical review of the evidence from a biopsychosocial perspective. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;66:3-14.
4. Wang GJ, Volkow ND, Thanos PK, Fowler JS. Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: a concept review. *J Addict Dis* 2004;23(3):39-53.
5. Cerny L, Cerny K. Can carrots be addictive? An extraordinary form of drug dependence. *Br J Addiction* 1992;87:1195-7.
6. McFarland K, Davidge SB, Lapish CC, Kalivas PW. Limbic and motor circuitry underlying footshock-induced reinstatement of cocaine-seeking behaviour. *J Neurosci* 2004;24:1551-60.